Aus der Chemischen Abteilung des Physiologischen Instituts
der Universität München

Lane Medical Library

Über die Herkunft und Bedeutung von Kreatin und Kreatinin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ahmed Abdullah
aus Kabul (Afghanistan)

Bayerische Druckerei & Verlagsanstalt G.m.b.H., München, Müllerstraße 27

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Unter den Hauptbestandteilen des Muskels findet man das Kreatin und in relativ geringen Mengen sein Anhydrid, das Kreatinin. Offenbar ist der Kreatingehalt der Muskeln abhängig von dem Gehalt an quergestreiften Fibrillen und umgekehrt proportional zu dem Gehalt an Sarkoplasma.

In der Entwicklung der Kreatinfrage trat erst dann ein Fortschritt auf, als die analytische Chemie der physiologischen Forschung eine Bestimmungsmethode zur Verfügung gestellt hat, die Methode nach Folin, der die Jaffe'sche Reaktion zugrunde liegt, d. i. Rotfärbung, die Kreatin mit Natronlage und Pikrinsäure gibt.

Kreatin ist Methylguanidoessigsäure. Es ist im Organismus weit verbreitet und kommt hauptsächlich in der Skelettmuskulatur vor. Berechnungen, die auf chemischen Analysen der Gewebe beruhen, ergaben, daß der erwachsene Mensch im Durchschnitt ungefähr 100 g Kreatin enthält, von dem das meiste in den Muskeln vorhanden ist, wo seine Konzentration normalerweise 450 mg pro 100 g beträgt. Der Herzmuskel enthält annähernd 250 mg% Kreatin. Kreatinin ist das Anhydrid des Kreatins und ist ein normaler Bestandteil des Urins. 1 bis 2 g dieser Substanz werden täglich vom erwachsenen Menschen ausgeschieden; dieser Betrag ist ziemlich konstant, besonders beim erwachsenen Mann. Normalerweise findet sich kein Kreatin im Harn des erwachsenen Mannes. Gelegentlich findet es sich im Urin von Frauen, bei Kindern ist es ein normaler Bestandteil. Wie zuerst von Folin gezeigt wurde, ist die Ausscheidung von Kreatinin nicht abhängig von der Größe des Eiweißes in der Kost, aber es ist offenbar ein Maß des endogenen Eiweißstoffwechsels.

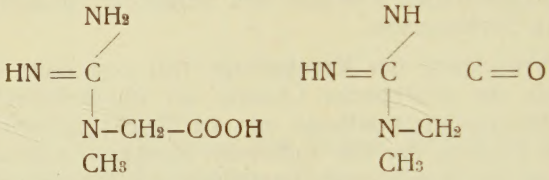
In alkalischer Lösung nimmt der Kreatiningehalt sehr stark ab, und zwar am meisten in den ersten 24 Stunden, ohne aber jemals eine Konstanz zu erreichen. Diese Abnahme ist die Folge von verschiedenen Reaktionen:

1. Umsetzung in Kreatin durch Wasseraufnahme,
2. Zersetzungsvorgänge.

Wenn Kreatin in alkalischer Lösung, dann stellt sich bald ein Gleichgewichtszustand ein. Es entsteht rasch Kreatinin.

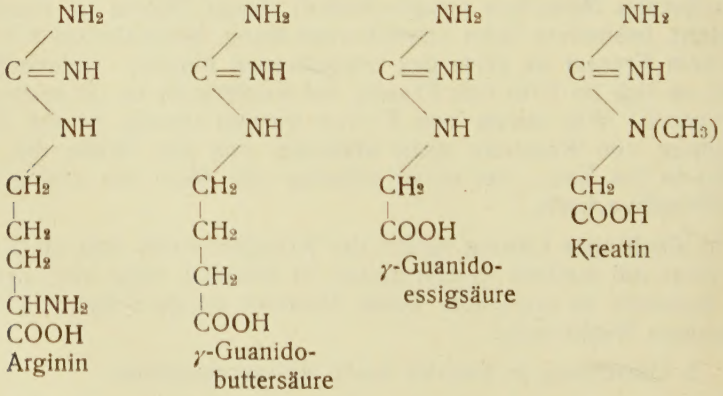
Die gegenseitige Ueberführung beider Stoffe ineinander verläuft um so rascher, je größer die OH-Ionen-Konzentration ist.

Wenn in saurer Lösung erhitzt, wird Kreatin in Kreatinin umgewandelt; in alkalischer Lösung tritt das Gegenteil ein. Die enge chemische Beziehung zwischen Kreatin und Kreatinin, die leichte Ueberführbarkeit des einen in das andere läßt vermuten, daß sie sich physiologisch sehr nahestehen müssen. Die Frage des Kreatin- und Kreatininstoffwechsels hat schon viele Biochemiker beschäftigt und doch ist unser Wissen noch unvollständig. Die Beziehung des Kreatins zum Kreatinin ist gegeben durch folgende Formeln:



Nun zur Frage über die Herkunft des Kreatins.

Wir wollen kurze Theorien betrachten, die für den Ursprung des Kreatins aufgestellt wurden. Hier stehen sich im wesentlichen zwei Anschauungen gegenüber, die einen glauben an eine Entstehung durch Abbau, die anderen an eine solche durch Synthese. Angenommen muß werden, daß Kreatin aus Eiweiß entsteht. Es ist aber noch nicht gelungen festzustellen, aus welchem Baustein des Eiweißmoleküls es sich herleitet. Nach Knoop und Neubauer bildet es sich im Körper aus Arginin, und zwar nach der Formel:



Die Umwandlung von Guanidoessigsäure zu Kreatin ist von mehreren Forschern berichtet worden und scheint ganz allgemein angenommen zu werden. Die Hypothese von der Entstehung des

Kreatins aus Arginin hat auch darin ein Stütze, daß manche wirbellose Tiere in den Muskeln kein Kreatin haben, sondern an seiner Stelle Arginin in lockerer Bindung mit Phosphorsäure. Des weiteren fand Jansen (11), daß im tonisch kontrahierten Froschmuskel die Bildung des Kreatins einhergeht mit einer Abnahme des Arginins. Auf der anderen Seite jedoch ist der direkte Uebergang zwischen Arginin und Kreatin noch nicht erwiesen. Am Meerschweinchen beobachteten Groß und Steenbock (3), daß Arginin, oral zugeführt, die Kreatinausscheidung erhöht. Hyde und Rose (8) fanden dagegen bei Menschen keinen Beweis für diese Umwandlung zu Kreatin oder Kreatinin, nachdem sie Arginin 8 Wochen lang zuführten. Ein ähnliches Resultat erzielten Grant, Christman und Lewis (2), die Arginin einem Hunde 35 Tage lang verfütterten. Es gelang ihnen nicht weder die Ausscheidung von Kreatin noch die von Kreatinin im Harn zu beeinflussen. Daß die Bildung von Kreatin unabhängig ist von der Höhe der Eiweißkost, wurde auch von Chanutin an Ratten gezeigt. Es gibt noch keinen Beweis für die Umwandlung von Phosphorarginin in Phosphorkreatin, Kreatin oder Kreatinin. Hunter kam zu der Schlußfolgerung: Alle Beweise sind negativ. Wenn Kreatin irgendeine Verwandtschaft mit Arginin hat, so kann seine Muttersubstanz nicht die freie Aminosäure sein, sondern das noch verbundene Arginin des Muskels und des anderen Gewebseiweißes.

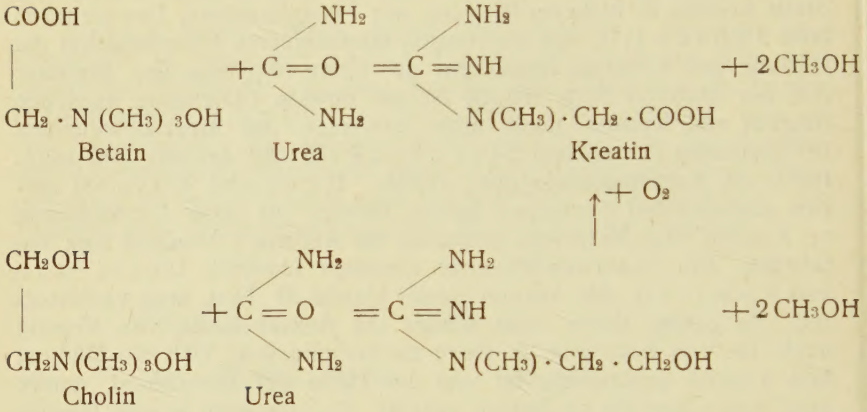
Die negativen Versuchsergebnisse können aber auch so erklärt werden: Kreatin ist kein Endprodukt und wird daher nicht gebildet nach der Menge der zugeführten Stoffe, sondern nach dem jeweiligen Bedarf des Körpers an diesen Stoffen.

Die quantitativen Verhältnisse machen es unwahrscheinlich, daß die gesamte Kreatinmenge sich aus dem Arginin ableiten läßt. Der Argininstickstoff der Köperproteine beträgt nämlich 12% des Gesamteiweißes. Da aber auch nicht alles zu Kreatin umgebildet werden kann und außerdem noch ein Teil der Arginasewirkung verfällt, können vielleicht nur mehr 6—8% im Harn erscheinen. Dem stehen nach Untersuchungen von Folin u. a. Werte gegenüber von ungefähr 16—18% des Total-N im Eiweißminimum.

Wegen ihrer chemischen Verwandtschaft mit Kreatin sind Guanidin und Methylguanidin als ihre wahrscheinlichen Vorstufen angesehen worden. Man könnte diese Hypothese auch annehmen, wenn nur irgendein Beweis für die Bildung von Guanidin im Stoffwechsel vorhanden wäre.

Cholin und Betain könnten in gleicher Weise als Vorstufen des Kreatins angesehen werden. Nach Risser könnte die Bildung

von Kreatin aus diesen Substanzen nach folgender Gleichung stattfinden:



Man muß sich dessen eingedenk sein, daß diese Reaktionen ganz hypothetischer Natur sind. Als ein Vorläufer des Betains wurde von Barger Glykokoll betrachtet. Die Möglichkeit, daß Glykokoll die Quelle des Kreatins ist, ist durch neue Forschungen gegeben. Man weiß seit mehreren Jahren, daß bei der progressiven Muskeldystrophie Kreatinurie konstant auftritt und daß, wenn Kreatin an Individuen, die von dieser Krankheit befallen sind, verfüttert wird, ein beträchtlicher Teil und gar nicht so selten fast alles im Urin als Extrakreatin gefunden wird. Man kann daher annehmen, daß in solchen Fällen die Verabreichung von Substanzen, die im Körper zu Kreatin umgewandelt werden, eine vermehrte Ausscheidung dieses Bestandteiles veranlassen.

Brand und Mitarbeiter studierten an Patienten mit progressiver Muskeldystrophie die Wirkung verschiedener Substanzen wie Aminosäuren, bekannten Eiweißstoffen, Harnstoff, Harnsäure, Guanidoessigsäure, Betain u. a. Die meisten von diesen waren wirkungslos. Guanidoessigsäure erhöhte, wie andere schon vorher gezeigt haben, die Kreatinausscheidung. Betain jedoch bewirkte nur einen vorübergehenden Anstieg, dem ein Sinken unter die Kontrollhöhe folgte. Einen leichten Anstieg ergab auch die Verabreichung von Alanin, Arginin und Sarkosin, aber die weitaus größte Wirkung wurde mit Glykokoll erzielt. Die Verabreichung dieser Aminosäure ergab manchmal in 40% einen Anstieg der Kreatinausscheidung über die Kontrollhöhe hinaus. Da kein Beweis für einen erhöhten Gewebszerfall vorhanden war, mußte man daraus folgern,

daß das Kreatin aus dem Glykokoll gebildet wurde. Es konnte übrigens gezeigt werden, daß bei gleichzeitiger Gabe von Benzoesäure das vorhandene Glykokoll verwendet wurde zur Bildung der Hippursäure und so die erhöhte Kreatinausscheidung verhinderte. Gelatine, das reich ist an Glykokoll, bewirkte ebenfalls erhöhte Kreatinurie, Edestin und Kasein hatten eine geringe oder gar keine Wirkung. Histidin bildet kein Kreatin. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen von Abderhalden und Buadze (1), die diese Aminosäure als Vorstufe des Kreatins und Kreatinins betrachten. Brands Ergebnisse über die Wirkung des Glykokolls wurden bald bestätigt durch die Arbeiten von Thomas und Mitarbeitern.

In der Zeit, als Folin seine klassischen Studien über den Eiweißstoffwechsel veröffentlichte, wurde die Frage nach der Umwandlung des Kreatins zu Kreatinin nicht behandelt. Folin beobachtete jedoch, daß verfüttertes Kreatin die Kreatininausscheidung nicht beeinflußte. Wenn Kreatin in kleinen Mengen zugeführt wird, dann wird es vollständig vom Körper zurückbehalten; erst wenn größere Mengen verabreicht werden, dann wird nur ein Teil zurückbehalten, der Rest erscheint unverändert im Harn. Auf Grund dieser Beobachtung kam Folin zu der Schlußfolgerung, daß der Organismus nicht die Fähigkeit hat, Kreatin in Kreatinin zu verwandeln. Folins Ergebnisse wurden von zahlreichen Forschern teils bestätigt, teils abgelehnt. Rose und Dimitt fanden, daß eine Verabreichung von großen Kreatingaben bei Menschen einen nennenswerten Anstieg in der Kreatininausscheidung bewirkte. Sie kommen daher zu dem Schluß, daß Kreatin in Kreatinin umgewandelt werden könne. Benedikt und Osterberg studierten die Wirkung des Kreatins bei langer Fütterung an Hunden. Sie verfütterten eine bestimmte Menge des genannten Stoffes 70 Tage hindurch und stellten die ausgeschiedenen Mengen an Kreatin und Kreatinin genau fest. Sie kamen zu folgendem Ergebnis: 64,5% von den verfütterten Stoffen fand man wieder im Harn. Die übrigen 35,5% konnten im Harn weder als Kreatin noch als Kreatinin gefunden werden.

Das Resultat dieser Untersuchungen ist, daß Kreatin in Kreatinin umgewandelt wird, daß diese Umwandlung kein direkter Vorgang ist, sondern daß Kreatin in den Geweben gespeichert wird und Kreatinin ein Stoffwechselprodukt ist.

Auch Hahn (7) und Mitarbeiter haben sich mit dem Schicksal von verfüttertem Kreatin beim Menschen befaßt. Seine Angaben stimmen mit denen von Folin ziemlich überein.

Ergebnisse von Hahn:

Harnmenge in 24 Std.	Kreatinin in g in 24 Std.	Kreatin in 24 Std. als Kreatinin	
1000	1.14	—	
1200	1.30	—	
1650	1.29	—	
1250	1.30	—	
1400	1.12	—	
1645	1.23	0,445	vormittags wurden an diesem
1560	1.28	—	Tage 3 g Kreatin in Wasser
1190	1.30	—	getrunken.

Die Versuche wurden öfters angestellt. Es zeigte sich, daß bei Verfütterung größerer Kreatinmengen **keine** Vermehrung des ausgeschiedenen Kreatinins zu beobachten ist. (Nr. 7.)

Weiterhin hatte dieser Autor die gleichen Versuche an Kaninchen angestellt. (Nr. 6.)

Es wurden 3 verschiedenen Kaninchen täglich 0,3 g Kreatin injiziert, 6 Wochen lang. Aus allen 3 Versuchen geht hervor, daß durch die lang dauernden Injektionen von Kreatin keine Vermehrung des ausgeschiedenen Kreatinins stattfand. Im Verlauf von 6 Wochen wurde dem Kaninchen mehr Kreatin eingespritzt als dem Gesamtkreatiningehalt des Kaninchens entspricht. Ein erheblicher Teil kam nicht wieder zum Vorschein.

Die Menge des nicht wieder erschienenen Kreatins:

Zeit	Kreatinin (Tagesmittel) mg	nicht ausgesch. Kreatin in der Woche mg	Kreatinin (Tagesmittel) mg	nicht ausgesch. Kreatin in der Woche mg
Vorperiode	172	—	160	—
1. Woche	180	650	166	1000
2. Woche	169	640	162	925
3. Woche	182	680	158	402
4. Woche	178	580	175	616
5. Woche	174	670	168	609
6. Woche	174	780	172	460
Nachperiode	176	—	171	—

Daraus ersieht man, daß diese Kreatinmengen in allen Versuchen 50—60% betragen. Ueber das Schicksal des nicht ausgeschiedenen Kreatins bestehen zwei Annahmen, entweder Aufspeicherung oder Abbau. Eine Aufspeicherung tritt nicht ein, da nach Aufhören der Kreatinverfütterung der Urin frei wird von diesem Stoff. Es liegt also nahe, an eine chemische Veränderung des Kreatins zu denken.

Die Umwandlung von Kreatin zu Kreatinin hat man lange Zeit als einen fermentativen Prozeß angesehen. Gottlieb und Stangassinger (4) sind auf Grund ihrer Versuche an autolysierenden Organen und am Blut zur Annahme eines komplizierten Apparates für den Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel gekommen. Sie nehmen an: 1. eine enzymatische Bildung von Kreatin und 2. eine enzymatische Umwandlung von Kreatin zu Kreatinin. Die meisten Autoren lehnen jedoch eine Enzynwirkung ab. Hahn und Meyer (5) haben die entsprechenden Versuche mit Organextrakten, Serum, Blut und Urin, in weitem Umfange angestellt. Ihre Versuche seien hier angeführt, weil sie einwandfrei die von oben genannten Autoren aufgestellte Theorie widerlegen.

Hahn und Meyer (5) untersuchten Rinderserum und stellten zunächst den Gehalt an Gesamtkreatinin fest, d. h. die Summe des präformierten Kreatinins und das in Kreatinin übergeführte Kreatin. Wenn nun im Serum ein dementsprechendes Ferment vorhanden wäre, so müßte bei der Autolyse des Serums bei 38° eine Abnahme des Gesamtkreatinins erfolgen. Die Versuchsergebnisse finden sich in nachstehender Tabelle:

Serum ccm	Gesamt-Kreatinin mg	Dauer der Autolyse bei 38°
15,3	0,64	sofort bestimmt
15,3	0,62	nach 24 Std.
15,3	0,64	nach 72 Std.
15,3	0,68	nach 144 Std.

Die Experimente wurden wiederholt gemacht und immer fand man, daß die Menge des Gesamtkreatinins bei der Autolyse sich nicht geändert hat. Ein kreatin- bzw. kreatininzerstörendes Ferment ist also nicht vorhanden. Auch ein Kreatin in Kreatinin überführendes Enzym muß abgelehnt werden, da auch das Verhältnis des präformierten Kreatins zu präformiertem Kreatinin sich nicht geändert hat, wie aus anderen Versuchen hervorging.

Auch die Untersuchungen an defibriniertem Blut mit Zusatz von Kreatinin ergaben, daß der gleiche Kreatininwert auch bei längerer Autolyse gefunden wird, wie folgende Tabelle zeigt:

Blut ccm	Kreatinin mg	Dauer der Autolyse bei 38°	Bemerkungen
1,70	0,77	sofort bestimmt	zu 150 ccm Blut
1,70	0,74	nach 24 Std.	wurden 74,40 mg
1,70	0,77	nach 65 Std.	Kreatinin zugesetzt.

Des weiteren wurden Versuche an autolysierenden Organextrakten angestellt. Nachfolgend die Ergebnisse des mit Rinder- und Hundeleber ausgeführten Experimentes.

Extrakt ccm	Kreatinin mg	Dauer der Autolyse bei 38°	Bemerkungen
3,3	0,73	sofort	Rinderleber zu 100 ccm
3,3	0,74	nach 16 Std.	Extrakt zugesetzt 20 mg
3,3	0,67	nach 48 Std.	Kreatinin.
3,3	0,67	nach 96 Std.	
2,0	0,76	sofort	
2,0	0,79	nach 46 Std.	Hundeleber zu 100 ccm
2,0	0,83	nach 70 Std.	Extrakt 41,7 mg
2,0	0,80	nach 118 Std.	Kreatinin
2,0	0,74	nach 10 Tagen.	

Durch die Autolyse findet somit keine Abnahme des Kreatiningehaltes statt. Sogar nach 10 Tagen findet man noch Werte, die mit dem Anfangswert übereinstimmen.

Auch das von Gottlieb und Stangassinger angenommene Ferment, das Kreatin in Kreatinin überführen solle, lehnen Hahn und Meyer auf Grund ihrer Versuche ab.

Nach sofortiger bzw. nach längerer Autolyse von Organextrakten, denen sie Kreatin und Kratinin zugesetzt hatten, untersuchten sie das Material auf Kreatin. Sie fanden keine Veränderungen des Kreatingehaltes.

Um endlich festzustellen, ob in den Organextrakten eine Zerstörung von zugefügtem Kreatin stattfindet, setzten sie zu den Extrakten teils Kreatin allein, teils Kreatin und Kreatinin zu. Bestimmt wurde in der üblichen Weise das Gesamtkreatin. Die Resultate finden sich in folgender Tabelle:

Extrakt	Gesamt-Kreatinin mg	Dauer der Autolyse	Bemerkung
2,5	0,79	sofort	
2,5	0,75	nach 28 Std.	Rinderleber zu 25 ccm zuge-
2,5	0,82	nach 52 Std.	setzt: Kreatinin: 6,00 mg Kreatin: 5,74 mg
1,0	0,70	sofort	
1,0	0,69	nach 24 Std.	Schweineleber zu 50 ccm zu-
1,0	0,71	nach 48 Std.	gesetzt: Kreatin: 47,6 mg
1,0	0,66	nach 123 Std.	
2,0	0,40	sofort	

2,0	0,41	nach 40 Std.	Hundeleber zu 200 ccm zugesetzt: Kreatinin: 69,5 mg Kreatin: 43,3 mg
2,0	0,44	nach 64 Std.	
2,0	0,40	nach 112 Std.	
2,0	0,38	nach 10 Tagen.	

Wie aus obiger Tabelle hervorgeht, verändert sich der Gesamtkreatininwert nicht, wenn man von den kleinen Abweichungen absieht, welche innerhalb der Fehlergrenze liegen.

Ein kreatin- bzw. kreatininzerstörendes Ferment konnte also durch die Versuche von Hahn auch nicht gefunden werden. Wir haben also gesehen, daß der von Gottlieb und Stangassinger angenommene Apparat für den Kreatinstoffwechsel durch die Versuche von Hahn und Meyer (5) abgelehnt werden muß.

Hahn und Meyer (5) führen die Umwandlung von Kreatin zu Kreatinin vielmehr auf einen rein chemisch-physikalischen Vorgang zurück. Vergleicht man nämlich die Gesamtmenge des Körperkreatins (ungefähr 140 g mit der Menge des täglich ausgeschütteten Kreatins, so findet man, daß 1,3—1,5% des vorhandenen Kreatins in Kreatinin umgewandelt wird. Diese Zahl entspricht fast genau der Menge, die in vitro bei einer dem Muskel entsprechenden Azidität aufgeführt wird. Dies spricht dafür, daß die Anhydrisierung des Kreatins durch die H-Ionenkonzentration zustande kommt. Nachfolgend die Ergebnisse der Versuche mit Puffergemischen von der H-Ionenkonzentration des Körpers, der 0,5% Kreatin hinzugesetzt wurde.

	pH	Zur Untersuchung entnommen ccm	Kreatinin mg	daher aus 0,1 g Kreatin entsteh. Kreatinin mg	% des umgesetzten Kreatins
I.	3,96	2,00	1,35	13,5	15,7
II.	4,90	5,00	1,04	4,16	4,82
III.	5,86	5,00	0,46	1,84	2,14
IV.	7,01	10,00	0,57	1,14	1,32

Der Versuch IV ist besonders interessant, weil hier die Verhältnisse wie im Organismus liegen.

Eggleton hat auf Grund genauer Analysen des Phosphatgehaltes im Muskel gefunden, daß der Muskel eine labile, leicht hydrolysierbare organische P-Verbindung enthält, die er **Phosphagen** nannte. Fast um die gleiche Zeit machten auch Fiske und Subborow die gleiche Beobachtung und zeigten, daß die fragliche Substanz zusammengesetzt ist aus Kreatin und Phosphorsäure. Diese Kreatinphosphorsäure wird bei der Kontraktion des Muskels in seine Bestandteile zerlegt und in der Pause wieder resynthetisiert.

Kreatin kommt normalerweise nicht im Harn des erwachsenen Mannes vor, aber es ist ein normaler Bestandteil des Harns bei Kindern vor der Pubertät. Kreatinurie findet man auch im Hungerzustand, bei Muskelkrankheiten, Basedow, Eklampsie und Diabetes. Wie wir sehen werden haben nicht alle Formen der Kreatinurie die gleiche Ursache, obwohl es wahrscheinlich ist, daß sie alle auf eine unvollständige Speicherung des Kreatins oder einer unvollständigen Umwandlung des Kreatins in Kreatinin zurückzuführen sind. In erster Linie ist es wichtig, zu untersuchen, ob alle Formen der Kreatinurie endogenen Ursprungs sind. In diesem Punkte sind die Meinungen sehr verschieden. Nach der einen Gruppe von Arbeitern, namentlich von Denis, führt die Verabreichung von großen Mengen Eiweißes zu einer Kreatinurie in Fällen, wo sie nicht vorhanden ist oder sie erhöht sie, wenn sie schon besteht. Wenngleich die umgekehrte Wirkung bei einer ganz kleinen Eiweißaufnahme beobachtet wird. Rose war auf der anderen Seite nicht in der Lage, die Kreatinurie durch Verabfolgung von großen Mengen Eiweißes bei Männern und Frauen zu erzielen. Obwohl die Eiweißaufnahme so hoch war, daß die Stickstoffausscheidung 35 g betrug, so konnte doch bei diesen Individuen keine Kreatinurie beobachtet werden. Hunter zeigte, daß die Kreatinausscheidung bei großer Eiweißaufnahme nicht unbedingt als ein Beweis für die exogene Entstehung des Kreatins gedeutet werden müsse. Säuglinge und Kinder scheiden neben Kreatinin auch Kreatin aus, wie zuerst von Rose gezeigt wurde. Es bestehen verschiedene Erklärungen für diese Erscheinung. Man hat geglaubt, daß die Kreatinurie bei Kindern zurückzuführen sei auf die geringere Fähigkeit, Kreatin zurückzubehalten, weil ihre Muskulatur noch weniger entwickelt und verhältnismäßig auch nicht so reichlich ist wie bei Erwachsenen. Bei Frauen tritt Kreatinurie ab und zu auf, während der Schwangerschaft ist sie konstant. Ob die Kreatinurie bei Frauen wie bei Kindern auf die ungenügende Muskelentwicklung oder auf die Funktion der Geschlechtsdrüsen oder auf eine andere Ursache zurückzuführen ist, kann man zur Zeit noch nicht entscheiden, da es Fälle gibt, wo sogar Frauen mit gut entwickelter Muskulatur gelegentlich eine Kreatinurie aufweisen. Dies sagt aus, daß das Geschlecht wahrscheinlich eine Rolle spielt, eine Ansicht, die durch die Beobachtung eine Stütze findet, daß Kreatinurie bei Eunuchen auftritt und daß sie wie bei Kindern vor der Pubertät sofort erzeugt werden kann durch orale Zufuhr von kleinen Mengen Kreatin bei schon älteren Menschen mit erloschener Geschlechtsfunktion.

Bei jeder Art von Säugetieren geht Hunger mit dem Auftreten oder mit der Erhöhung des Kreatins im Urin einher. Eine

der allgemein anerkannten Ansichten hierfür ist, daß das Kreatin im Urin ein präexistierendes Kreatin ist, das von dem Schwund der Muskelfasern frei wird und deshalb unverändert ausgeschieden wird. Ein anderer Gesichtspunkt ist der, daß der ausgedehnte Gewebseiweißzerfall, welcher während der Verhungerung stattfindet, zu einer erhöhten Bildung von Kreatin führt. Das, was nicht umgewandelt wird in Kreatinin, wirkt wie exogenes Kreatin, wird also teils im Körper zurückbehalten, teils unverändert im Urin ausgeschieden. Noch eine andere Erklärung ist, daß der Organismus beim Verhungern nicht wie der normale Organismus die Fähigkeit hat, das überschüssige Kreatin, welches konstant gebildet wird, zu zerstören. Die Kreatinurie verschwindet bei einem verhungernden Lebewesen nach Gaben von Kohlehydraten. Man könnte glauben, daß diese Wirkung der eiweißsparenden Tätigkeit von Glukose zuzuschreiben ist, aber man hat auch angenommen, daß die Glukose spezifisch beteiligt ist an der Umwandlung von Kreatin in Kreatinin in einer Weise, die noch nicht erforscht ist.

Daß eine Beziehung besteht zwischen dem Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel und Kohlehydratstoffwechsel ist auch durch die Tatsache gegeben, daß die Kreatinurie charakteristisch ist für manche Krankheiten mit mangelnder Kohlehydratverwertung (Diabetes), wie auch bei Krankheiten, wo eine Störung der Glykogenfunktion vorliegt. In letztere Gruppe sind eingeschlossen die verschiedenen Formen der Lebererkrankung, wie sie uns begegnen bei der Eklampsie, Phosphor- und Chloroformvergiftung und beim Leberkrebs. Man muß jedoch erwähnen, daß wir in keinem dieser Fälle ganz den Faktor des erhöhten endogenen oder Gewebsstoffwechsels ausschließen können. Klarere Beispiele für die Beziehung des endogenen Eiweißstoffwechsels zur Kreatinurie sehen wir in Fieberzuständen und bei Basedow. Bei all diesen Krankheiten werden wahrscheinlich große Mengen Kreatin frei, von dem ein Teil unverändert im Urin ausgeschieden wird.

Auch die Fälle stehen vielleicht in enger Beziehung mit dem klinischen Hyperthyreoidismus, bei denen Kreatinurie nicht erst nach Verabreichung von Kreatin oder Glykokoll auftritt, sondern auch bei kreatinfreier Kost. Dies mag auf einen erhöhten Gewebseiweißzerfall zurückzuführen sein, ist aber wahrscheinlich verbunden mit einer verminderten Fähigkeit des Muskels, das im Stoffwechsel gebildete Kreatin zurückzubehalten. Wie auch die Erklärung sein mag, die Kreatinurie ist offensichtlich verbunden mit einem erhöhten Grundumsatz, der für diese Krankheit charakteristisch ist; denn wenn diese zurückgeht, z. B. durch Verabreichung von Jod, dann schwindet auch in gleicher Weise die

Kreatinurie. Die Veränderungen im Muskel, sowohl anatomischer Art wie hinsichtlich des Stoffwechsels, gleichen denen der progressiven Muskeldystrophie, wie Shorr (10) und Mitarbeiter betont haben.

Hunter weist auf die folgenden primären und sekundären Erkrankungen des Muskelapparates, bei denen Kreatinurie bekanntlich auftritt, das sind: progressive Muskeldystrophie, Amyotonia congenita, progressive Muskelatrophie, amyotrophische Lateralsklerose, Myasthenia gravis, Inaktivitätsatrophien, akute Poliomyelitis anterior und andere Krankheiten des Rückenmarkes und der motorischen Nerven. Bei der Trichinosis, ein Krankheitsbild, das einhergeht mit einem entzündlichen Prozeß in der Muskulatur, besteht eine deutliche Kreatinurie, wie auch bei der generalisierten Myositis fibrosa.

Wie wir gesehen haben, ist Kreatin unter gewöhnlichen Bedingungen wahrscheinlich ein Produkt des endogenen Eiweißstoffwechsels. Beim erwachsenen Mann wird ein Teil (1—2%) in Kreatinin umgewandelt, in welcher Form es ausgeschieden wird. Kreatin ist nur in ganz kleinen Mengen in den Geweben enthalten. Es handelt sich dabei um ein Endprodukt und wird als solches vollständig ausgeschieden. In der Reaktion Kreatin — Kreatinin spielt die Kohlenhydratoxydation eine wesentliche Rolle, und wenn aus irgendeinem Grund die notwendigen Kohlenhydrate nicht in genügender Menge zur Verfügung stehen, dann ist diese Umwandlung unvollständig, und Kreatin erscheint im Harn.

Die Zahl der Milligramm Kreatinin, das im Urin innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden wird pro Kilogramm Körpergewicht, nennt man Kreatininkoeffizient. Beim Manne beträgt er 24 oder 25 mg im Durchschnitt. Bei Frauen sind niedere Werte die Regel. Im Durchschnitt etwa 18 mg. Kinder haben sogar noch niedrigere Werte, die zwischen 9 und 17 mg schwanken. Je muskulöser ein Individuum ist, desto höher ist sein Kreatininkoeffizient. Schaffer (9).

Zum Schluß dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Universitätsprofessor Dr. A. Hahn für die freundliche Ueberlassung des Themas und für den stets hilfsbereiten Rat meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur

1. Abderhalden und Buadze: Ztschr. Physiol. Chemie 200, 87. 1931.
2. Grant, Christman und Lewis: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 27, 231. 1929.
3. Groß und Steenbock: J. Biol. Chemie 47, 33. 1921.
4. Gottlieb und Stangassinger: Hoppe-Seylers, Z. 52, 55, 122.
5. Hahn und Meyer: Ztschr. f. Biol. Bd. 78. 1923.
6. Hahn und Mitarbeiter: Ztschr. f. Biol. Bd. 83, 7. Mitt. 1925.
7. — Ztschr. f. Biol. Bd. 78. Mitt. 1923.
8. Hyde und Rose: J. Biol. Chemie 84, 535. 1929.
9. Schaffer: American J. Physiol. 23. 1908/9, 1.
10. Shorr und Mitarbeiter: J. Clin. Investigation 12, 966. 1933.
11. Jansen: Arch. neerl. Physiol. 1, 618.

Handbücher.

1. Physiologische Chemie: Bodansky 1933.
2. Neubauers Handbuch: v. Bergmann, Bethe, Embden 1930.

Lebenslauf

Am 26. April 1908 bin ich in Kabul (Afghanistan) geboren. Bis zum 14. Lebensjahr besuchte ich in Kabul die Mittelschule. Mit 14 Jahren, 1922, wurde ich von der Afghanischen Regierung nach Deutschland zur weiteren Ausbildung geschickt und besuchte ein Jahr die Herder-Schule in Berlin-Westend, kam dann in die Staatliche Bildungsanstalt in Berlin-Lichterfelde (Oberrealschule). 1927 ging ich in das Schiller-Realgymnasium zu Stettin, das ich am 27. Juni 1929 absolvierte. 1930 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin. Dann studierte ich 4 Semester an der Universität in Greifswald, wo ich am 30. Juli 1932 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Vom Oktober 1933 ab studierte ich an der Universität München und bestand 1935/36 das medizinische Staatsexamen.

Ahmed Abdullah.